

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) EP 1 176 422 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
30.01.2002 Patentblatt 2002/05

(51) Int Cl.7: G01N 33/52

(21) Anmeldenummer: 00116342.7

(22) Anmeldetag: 27.07.2000

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

• Klaproth, Holger
79108 Freiburg (DE)
• Mohry, Sonja
79194 Freiburg (DE)

(71) Anmelder: BioChip Technologies GmbH
79108 Freiburg i. Br. (DE)

(74) Vertreter: Stürken, Joachim
Joachim Stürken Patentanwaltsgeellschaft
mbH Engesserstrasse 4 b
79108 Freiburg i. Br. (DE)

(72) Erfinder:

• Rühe, Jürgen
79653 Eichstetten (DE)

Bemerkungen:

Geänderte Patentansprüche gemäss Regel 86 (2)
EPÜ.

(54) Sensor-Chips mit Polysiloxan-Mehrfachschichten

(57) Die Erfindung betrifft Sensor-Chips mit Polysiloxan-Mehrfachschichten mit verbesserter Homogenität.

EP 1 176 422 A1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft Sensor-Chips mit Polysiloxan-Mehrfachschichten mit verbesserter Homogenität.

[0002] In den letzten Jahren haben in der Analytik Mikrotechniken immer mehr an Bedeutung gewonnen und es sind zahlreiche Festphasensysteme auf der Grundlage von sich selbst organisierenden Monoschichten (engl. "self-assembled monolayers", "SAMs") aus bifunktionellen Molekülen (engl. "Linker") entwickelt worden, über die spezifisch Probenmoleküle an die Oberfläche des festen Trägers gekoppelt bzw. konjugiert werden, an der dann auch der Nachweis mit Hilfe von geeigneten Markierungen (beispielsweise radioaktiv, gefärbt, fluoreszierend) erfolgt.

[0003] Für diese Systeme hat sich in Analogie zu den elektronischen Mikro-Chips die Bezeichnung Sensor-Chips eingebürgert. Im Falle der Konjugation von biologischen Molekülen (sog. "Biokonjugation") an solche Sensor-Chips, beispielsweise Oligonucleotiden oder Antikörpern, spricht man auch von Bio-Chips. Die Kopplung an die Trägeroberfläche kann direkt oder indirekt erfolgen. Ein Beispiel für eine indirekte Kopplung ist die Kopplung einer nachzuweisenden Nucleinsäuresequenz durch Hybridisierung an ein immobilisiertes, komplementäres Oligonucleotid als Sonde. In diesem Fall hat die Verwendung der Sonde noch den Vorteil der natürlichen Spezifität der Wechselwirkung biologischer Makromoleküle.

[0004] Typischerweise werden zur Herstellung von Sensor-Chips Oberflächen aus Metall- bzw. Halbmetalloxiden, wie z.B. Aluminiumoxid, Quarzglas, Glas, in eine Lösung von bifunktionellen Molekülen (sog. "Linker"), die beispielsweise eine Halogensilan- (z.B. Chlorsilan-) oder Alkoxy silangruppe zur Kopplung an die Trägeroberfläche aufweisen, getaucht, so daß sich eine sich selbst organisierende Monoschicht (SAM) bildet. Diese weist in diesem Fall eine Dicke von wenigen Ångström aus. Die Kopplung der Linker an die Proben- oder Sondenmoleküle erfolgt über eine geeignete weitere funktionelle Gruppe, beispielsweise eine Amino- oder Epoxygruppe. Geeignete bifunktionelle Linker für die Kopplung einer Vielzahl von Proben- oder Sonden-Molekülen, insbesondere auch biologischen Ursprungs, an eine Vielzahl von Trägeroberflächen sind dem Fachmann gut bekannt, vgl. beispielsweise "Bioconjugate Techniques" von G. T. Hermanson, Academic Press 1996.

[0005] Eine homogene und chemisch resistente Beschichtung läßt sich mit diesem Verfahren aber nur sehr schwer erzielen. Monofunktionelle Silane, die sich für feste Träger mit Metalloxid- oder Halbmetalloxidoberflächen eignen, z. B. Monochlorsilane wie Aminopropylmonochlorsilan, ergeben zwar echte Monolagen, lassen sich aber bereits durch heißes Wasser von der Oberfläche abspalten. Trifunktionelle Silane, wie z.B. Aminopropyltriethoxysilan, bilden bereits in der Lösung Netzwerke aus, die dann zu einer inhomogenen Beschichtung der Trägeroberfläche aus Silanen führen. Eine homogene Beschichtung ergibt sich somit nicht, was Qualitätseinbußen zur Folge hat. Hinzu kommen auch noch Chargenunterschiede innerhalb einer Chip-Serie.

[0006] Ein weiterer Nachteil dieses Verfahrens bei der praktischen Anwendung ist die relativ lange Inkubationszeit in der Silanlösung. Für eine effiziente Beschichtung sind oftmals Silanisierungszeiten von ca. zwei Stunden erforderlich.

[0007] Aufgabe der Erfindung ist, ausgehend von diesem Stand der Technik, die Bereitstellung eines Sensor-Chips mit einer homogenen Beschichtung auf Basis eines Silan-Linkers sowie die Angabe eines Verfahrens, mit dem diese rasch und reproduzierbar herstellbar ist.

[0008] Die Erfindung beruht auf der Erkenntnis, daß die herkömmlichen Silan-Monoschichten durch Polysiloxan-Mehrfachschichten ersetzbar sind, die sich mit an sich bekannten Beschichtungsverfahren sehr homogen und vor allen Dingen rasch herstellen lassen.

[0009] Die Erfindung betrifft somit gemäß Patentanspruch 1 einen Sensor-Chip, auf dessen Metalloxid- oder Halbmetalloxidoberfläche durch Aufschleudern, Rakeln (Aufbringen mit dem Streichmesser), Aufsprühen, Aufstreichen (Lackieren) oder Eintauchen eine homogene Polysiloxan-Mehrfachschicht aufgebracht ist.

[0010] Die erfindungsgemäßen Sensor-Chips zeichnen sich durch eine bessere Homogenität der Polysiloxan-Mehrfachschicht und somit eine bessere Reproduzierbarkeit und Verarbeitbarkeit aus. Dadurch verbessert sich auch deutlich die Reproduzierbarkeit der Sensoreigenschaften. Ferner ist der Durchsatz höher, und das "Altern" der Lösung des bifunktionellen Silans stellt kein Problem mehr dar.

[0011] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist eine Vorrichtung bzw. ein Halter, mit der/dem parallel eine Vielzahl von Trägern für den späteren Sensor-Chip mit homogenen Polysiloxan-Mehrfachschichten versehen werden kann.

[0012] Vorteilhafte und/oder bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind Gegenstand der Unteransprüche.

[0013] Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft einen Sensor-Chip, auf dessen Metalloxid- oder Halbmetalloxidoberfläche eine homogene Polysiloxan-Mehrfachschicht aufgebracht ist, die erhältlich ist, indem der Sensor-Chip in eine Lösung eines bifunktionellen Silans in einem Lösungsmittel mit einer Siedetemperatur im Bereich von 50 bis 150°C, vorzugsweise 60 bis 90°, beispielsweise Ethanol, Chloroform oder Toluol, mit einer Konzentration im Bereich von 0,1 bis 50 Gew.-%, beispielsweise 0,5 bis 40 Gew.-%, vorzugsweise 1,0 bis 30 Gew.-% oder 2 bis 25 Gew.-% oder 3 bis 20 Gew.-% oder 5 bis 15 Gew.-%, bei einer Temperatur von 20 bis 100°C, vorzugsweise Raumtemperatur, eingetaucht und dann mit einer Geschwindigkeit im Bereich von 0,1 bis 10 mm/s, beispielsweise 0,5 bis 8 mm oder 1 bis 5 mm oder 2 bis 3 mm, wieder herausgezogen wird, worauf die Schicht aus dem bifunktionellen Silan unter Bildung der Polysiloxan-Mehrfachschichten auf der Oberfläche des Sensor-Chips durch Vernetzen fixiert wird.

EP 1 176 422 A1

[0014] Bei dieser Ausführungsform spielen weder die Eintauchtiefe noch die Eintauchgeschwindigkeit oder die Verweildauer eine Rolle.

[0015] Im folgenden wird die Erfindung ohne Beschränkung unter Bezugnahme auf konkrete Ausführungsformen und Beispiele detaillierter erläutert.

5 [0016] Die Oberfläche des erfindungsgemäßen Sensor-Chips kann aus einem beliebigen Metalloxid oder Halbmetalloxid oder einem anderen Träger bestehen, das/der mit Silangruppen unter Bildung von kovalenten Bindungen reagiert. Beispielsweise kann es sich um Al_2O_3 - oder SiO_2 -haltige Oberflächen handeln, z.B. um Glas oder Quarzglas ("fused silica"). Eine SiO_2 -haltige Oberfläche kann auch hergestellt werden, indem eine Schicht aus hochdispersem Siliciumdioxid ("fumed silica") auf einen beliebigen festen Träger aufgebracht oder Schichten aus SiO_x auf einen festen Träger aufgedampft oder gesputtert werden.

10 [0017] Das verwendete bifunktionelle Silan unterliegt keinen besonderen Beschränkungen, sofern es unter Bildung von Polysiloxanen vernetzt werden kann. In Frage kommen alle Silane, die am Siliciumatom ein(e), zwei oder drei hydrolysierbare(s) Atom(e) oder Gruppe(n) aufweisen, beispielsweise Halogenatome, C_1-C_4 -Alkoxy-, C_1-C_4 -Acyloxy- oder Aminogruppen.

15 [0018] Die zweite funktionelle Gruppe des bifunktionellen Silans unterliegt ebenfalls keinen besonderen Beschränkungen und wird nach Maßgabe des zu immobilisierenden Proben- oder Sondenmoleküls gewählt. Beispiele sind zu nucleophilen Substitutionsreaktionen, nucleophilen Additionsreaktionen, Diels-Alder-Reaktionen oder radikalischen Substitutionsreaktionen fähige reaktive Gruppen. Konkrete Beispiele sind reaktive Doppelbindungen, Diengruppen, dienophile Gruppen, Epoxy-, Aldehyd- Hydroxy-, Carbonsäure-, Aktivester-, Amino, Disulfid-, Thiol-, Aziridin-, Azlacton-, Isocyanat-, Isothiocyanat-, Azidgruppen und reaktive Austrittsgruppen.

20 [0019] Konkret kann zum Beispiel Isocyanopropyltrimethoxysilan oder Glycidoxypipropyltrimethoxysilan auf einen Glasträger aufgebracht werden.

[0020] Zur homogenen Beschichtung der Oberfläche des Sensor-Chips mit dem bifunktionellen Silan kommt beispielsweise die Tauchbeschichtung in Frage, die seit langem in der Elektronikindustrie angewendet wird, um z.B. Chip-Wafer oder Festplattenmedien schnell mit hoher Präzision zu beschichten. Es kommen aber auch andere Verfahren in Frage, die eine homogene Beschichtung gewährleisten. Beispielsweise kann die Beschichtung auch durch Aufschleudern, Rakeln (Aufbringen mit dem Streichmesser), Aufsprühen oder Aufstreichen (Lackieren) erfolgen. Die Tauchbeschichtung wird erfindungsgemäß besonders bevorzugt, weil die Schichtdicke (im Prinzip beliebig, z.B. einige 100 Å) einfach über die Konzentration des bifunktionellen Silans das verwendete Lösungsmittel, die Temperatur und die Tauchgeschwindigkeit eingestellt werden kann. Durch Beimischung von Präpolymeren als Viskositätserhöher kann die Viskosität der Lösung auf einen geeigneten Wert eingestellt werden, z.B. kann ein Polydimethylsiloxan mit geeigneten kondensierbaren Gruppen, beispielsweise Silanolgruppen, Chlorsylylgruppen oder Alkoxysylylgruppen, verwendet werden.

25 [0021] Das Lösungsmittel für die bifunktionellen Silane unterliegt keinen besonderen Beschränkungen, sofern es schnell genug verdampfbar ist. Beispielsweise eignet sich Chloroform, Ethanol oder Toluol.

[0022] Die Tauchbeschichtung eines Trägers kann in 5 Minuten erfolgen. Zum Vergleich dauert die Beschichtung unter Bildung von SAMs nach den Verfahren des Standes der Technik ca. 2h.

30 [0023] Ein weiterer Vorteil ist, daß die Tauchbeschichtung in hohem Grade im Parallelbetrieb erfolgen kann. Beispielsweise kann ein einfacher Halter zum Eintauchen verwendet werden, bei dem sich z.B. 30 handelsübliche Objekträger (feste Phase des späteren Sensor-Chips) in beispielsweise zwei Reihen mit der schmalen Oberseite bzw. Griff-Fläche in entsprechend vielen Halteschlitten befinden. Diese Halteschlitte sind der Breite (der schmalen Oberseite) und Dicke der Objekträger angepaßt und können außerdem auf einer oder beiden schmalen Seiten eine Einrichtung zum Fixieren des Objekträgers in dem Halteschlitz aufweisen, beispielsweise eine gefederte Metallkugel, mit der der Objekträger angepresst wird. Die Eintauchtiefe beträgt zum Beispiel 60 mm.

35 [0024] Mit diesem Halter lassen sich z.B. 30 Träger gleichzeitig tauchbeschichten. Die sonst üblichen Waschschritte sind unnötig und auch das Trockenblasen der Träger entfällt.

[0025] Da keine Kontaktflächen (außer der Griff-Fläche der Objekträger) vorhanden sind, kann die Flüssigkeit beim Herausziehen ohne die Bildung von Tropfen/"Nasen", welche die Homogenität der Beschichtung stören könnten, ablaufen. Dadurch wird der Silanisierungsprozess nicht nur verbessert, sondern auch beschleunigt.

40 [0026] Nach der Aufbringung wird die Schicht aus dem bifunktionellen Silan unter Bildung der Polysiloxan-Mehrfachschichten auf der Oberfläche des Sensor-Chips fixiert (durch Vernetzung), beispielsweise indem sie Luftfeuchtigkeit ausgesetzt wird. Gegebenenfalls kann zusätzlich im Trockenschrank bei erhöhter Luftfeuchtigkeit erwärmt werden, z.B. bei 120°C.

45 [0027] Die folgende Tabelle zeigt einen Vergleich zwischen einem herkömmlicherweise und dem erfindungsgemäß angewendeten Verfahren (Silanisierung von 150 Objekträgern).

	Aktivieren	Silanisieren	Spülen/ Trockenblasen	Fixieren der Silanschicht
5	Herkömmlich	2h	2h	2h bei 120°C
	Erfindung	entfällt	5 min	entfällt
				2h bei 120°C

[0028] Es folgt ein Ausführungsbeispiel:

[0029] In den oben beschriebenen Halter wurden 30 Glasobjekträger (als spätere Sensor-Chips) mit der Griff-Fläche (schmale Oberseite) nach oben sauber eingespannt. Die Objekträger wurden in 500 ml heiße Hellmanex®-Lösung (Detergenzlösung zum Reinigen von Fa. Hellma) eingetaucht (10 min) und anschließend 3 x 2 Minuten in mit einer Millipore®-Anlage entionisiertem Wasser gewässert und dann 3 Minuten in Ethanol gebadet. Anschließend wurden die Objekträger getrocknet (Trockenschrank) oder direkt in 1 Gew.-% Glycidoxypipryltrimethoxysilan-Lösung (Toluol als Lösungsmittel) getaucht. Die Eintauchgeschwindigkeit betrug 2,5 mm/s und die Herausziehgeschwindigkeit 0,5 mm/s. Nach den Herausziehen können die Objekträger direkt im Trockenschrank bei 120 °C fixiert werden.

15

Patentansprüche

1. Sensor-Chip, mit einer Trägeroberfläche aus Metalloxid- oder Halbmetalloxid, auf die durch Aufschleudern, Rakeln, Aufsprühen, Aufstreichen oder Eintauchen eine homogene Polysiloxan-Mehrfachschicht aufgebracht ist.
2. Sensor-Chip nach Anspruch 1 mit einer Trägeroberfläche aus Metalloxid oder Halbmetalloxid, auf die eine homogene Polysiloxan-Mehrfachschicht aufgebracht ist, die erhältlich ist, indem der Sensor-Chip in eine Lösung eines bifunktionellen Silans in einem Lösungsmittel mit einer Siedetemperatur im Bereich von 50 bis 150°C mit einer Konzentration im Bereich von 0,1 bis 50 Gew.-% bei einer Temperatur von 20 bis 100°C eingetaucht und dann mit einer Geschwindigkeit im Bereich von 0,1 bis 10 mm/s wieder herausgezogen wird, worauf die Schicht aus dem bifunktionellen Silan unter Bildung der Polysiloxan-Mehrfachschichten auf der Oberfläche des Sensor-Chips durch Vernetzen fixiert wird.
3. Sensor-Chip nach Anspruch 1 oder 2, wobei es sich bei der Trägeroberfläche aus Metalloxid oder Halbmetalloxid um eine Al_2O_3 - oder SiO_2 -haltige Oberfläche handelt.
4. Sensor-Chip nach Anspruch 3, wobei die SiO_2 -haltige Trägeroberfläche Glas oder Quarzglas oder eine Schicht aus hochdispersem Siliciumdioxid auf einen beliebigen festen Träger aufgebracht oder Schichten aus SiO_x auf einen festen Träger aufgedampft oder gesputtert umfaßt.
5. Sensor-Chip nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das bifunktionelle Silan am Siliciumatom ein(e), zwei oder drei hydrolysierbare(s) Atom(e) oder Gruppe(n) aufweist.
6. Sensor-Chip nach Anspruch 5, wobei die hydrolysierbaren Atome oder Gruppen Halogenatome, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ -Alkoxy-, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ -Acyloxy- oder Aminogruppen umfassen.
7. Sensor-Chip nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die zweite funktionelle Gruppe des bifunktionellen Silans nucleophile Substitutionsreaktionen, nucleophile Additionsreaktionen, Diels-Alder-Reaktionen oder radikalische Substitutionsreaktionen eingehen kann.
8. Sensor-Chip nach Anspruch 7, wobei es sich bei der zweiten funktionellen Gruppe des bifunktionellen Silans um eine reaktive Doppelbindung, Diengruppe, dienophile Gruppe, Epoxy-, Aldehyd-, Hydroxy-, Carbonsäure-, Aktivester-, Amino, Disulfid-, Thiol-, Aziridin-, Azlacton-, Isocyanat-, Isothiocyanat-, Azidgruppe oder reaktive Austrittsgruppe handelt.
9. Vorrichtung zum Beschichten der Trägeroberflächen der Sensor-Chips nach einem der vorstehenden Ansprüche durch Eintauchen, die einen Halter mit einer Vielzahl von paßgenauen Schlitten zur Aufnahme einer Vielzahl von entsprechend dimensionierten Trägern aufweist.
10. Vorrichtung nach Anspruch 9, wobei die paßgenauen Schlitze so bemessen sind, daß Objekträger mit der schmalen Oberseite aufgenommen werden können.

EP 1 176 422 A1

11. Vorrichtung nach Anspruch 9 oder 10, wobei die Schlitze zur Aufnahme der Träger außerdem auf einer oder beiden schmalen Seiten eine Einrichtung zum Fixieren der Träger in den Halteschlitten aufweisen.

5 12. Vorrichtung nach Anspruch 11, wobei es sich bei der Einrichtung zum Fixieren um eine gefederte Metallkugel handelt, mit der die Träger in den Schlitten angepresst werden.

10 1. Sensor-Chip mit einer Trägeroberfläche aus Metalloxid oder Halbmetalloxid, auf die eine homogene Polysiloxan-Mehrfachschicht aufgebracht ist, die erhältlich ist, indem der Sensor-Chip in eine Lösung eines bifunktionellen Silans in einem Lösungsmittel mit einer Siedetemperatur im Bereich von 50 bis 150°C mit einer Konzentration im Bereich von 0,1 bis 50 Gew.-% bei einer Temperatur von 20 bis 100°C eingetaucht und dann mit einer Geschwindigkeit im Bereich von 0,1 bis 10 mm/s wieder herausgezogen wird, worauf die Schicht aus dem bifunktionellen Silan unter Bildung der Polysiloxan-Mehrfachschichten auf der Oberfläche des Sensor-Chips durch Vernetzen fixiert wird.

15 2. Sensor-Chip nach Anspruch 1, wobei es sich bei der Trägeroberfläche aus Metalloxid oder Halbmetalloxid um eine Al_2O_3 -oder SiO_2 -haltige Oberfläche handelt.

20 3. Sensor-Chip nach Anspruch 2, wobei die SiO_2 -haltige Trägeroberfläche Glas oder Quarzglas oder eine Schicht aus hochdispersem Siliciumdioxid auf einen beliebigen festen Träger aufgebracht oder Schichten aus SiO_x auf einen festen Träger aufgedampft oder gesputtert umfaßt.

25 4. Sensor-Chip nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das bifunktionelle Silan am Siliciumatom ein(e), zwei oder drei hydrolysierbare(s) Atom(e) oder Gruppe(n) aufweist.

5. Sensor-Chip nach Anspruch 4, wobei die hydrolysierbaren Atome oder Gruppen Halogenatome, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxy-, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Acyloxy- oder Aminogruppen umfassen.

6. Sensor-Chip nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die zweite funktionelle Gruppe des bifunktionellen Silans nucleophile Substitutionsreaktionen, nucleophile Additionsreaktionen, Diels-Alder-Reaktionen oder radikalische Substitutionsreaktionen eingehen kann.

30 7. Sensor-Chip nach Anspruch 6, wobei es sich bei der zweiten funktionellen Gruppe des bifunktionellen Silans um eine reaktive Doppelbindung, Diengruppe, dienophile Gruppe, Epoxy-, Aldehyd-, Hydroxy-, Carbonsaure-, Aktivester-, Amino-, Disulfid-, Thiol-, Aziridin-, Azlacton-, Isocyanat-, Isothiocyanat-, Azidgruppe oder reaktive Austrittsgruppe handelt.

35 8. Vorrichtung zum Beschichten der Trägeroberflächen der Sensor-Chips nach einem der vorstehenden Ansprüche durch Eintauchen, die einen Halter mit einer Vielzahl von paßgenauen Schlitten zur Aufnahme einer Vielzahl von entsprechend dimensionierten Trägern aufweist.

40 9. Vorrichtung nach Anspruch 8, wobei die paßgenauen Schlitte so bemessen sind, daß Objektträger mit der schmalen Oberseite aufgenommen werden können.

45 10. Vorrichtung nach Anspruch 8 oder 9, wobei die Schlitze zur Aufnahme der Träger außerdem auf einer oder beiden schmalen Seiten eine Einrichtung zum Fixieren der Träger in den Halteschlitten aufweisen.

11. Vorrichtung nach Anspruch 10, wobei es sich bei der Einrichtung zum Fixieren um eine gefederte Metallkugel handelt, mit der die Träger in den Schlitten angepresst werden.

50

55



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE									
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrift Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)						
X	US 5 696 314 A (MCCAFFREY ROBERT ET AL) 9. Dezember 1997 (1997-12-09)	1	G01N33/52						
Y	* Zusammenfassung * * Spalte 1, Zeile 32 – Zeile 45 * * Spalte 3, Zeile 3 – Zeile 57 * * Spalte 4, Zeile 44 – Spalte 5, Zeile 54 * * Spalte 7, Zeile 34 – Spalte 8, Zeile 20 * ---	3-9							
Y	WO 98 31839 A (HARVARD COLLEGE) 23. Juli 1998 (1998-07-23) * Seite 6, Zeile 3 – Zeile 15 * * Seite 15, Zeile 25 – Seite 16, Zeile 11 * * Seite 26, Zeile 12 – Zeile 24 *	3-8							
Y	US 5 667 928 A (THOMAS MARK S ET AL) 16. September 1997 (1997-09-16)	9							
A	* Zusammenfassung * * Spalte 2, Zeile 62 – Zeile 67 * * Spalte 5, Zeile 23 – Spalte 6, Zeile 3 * ---	2	RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.7)						
A	US 5 661 092 A (KOBERSTEIN JEFFREY T ET AL) 26. August 1997 (1997-08-26) * Spalte 1, Zeile 6 – Spalte 2, Zeile 41 * * Spalte 3, Zeile 20 – Zeile 28 *	2	G01N						
<p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt</p> <table border="1"> <tr> <td>Recherchenort</td> <td>Abschlußdatum der Recherche</td> <td>Prüfer</td> </tr> <tr> <td>DEN HAAG</td> <td>8. Februar 2001</td> <td>Joyce, D</td> </tr> </table> <p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>				Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	DEN HAAG	8. Februar 2001	Joyce, D
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer							
DEN HAAG	8. Februar 2001	Joyce, D							

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 00 11 6342

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

08-02-2001

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5696314 A	09-12-1997	AU	3270797 A	09-02-1998
		EP	0910794 A	28-04-1999
		WO	9802736 A	22-01-1998
WO 9831839 A	23-07-1998	AU	5926598 A	07-08-1998
		EP	0981643 A	01-03-2000
US 5667928 A	16-09-1997	KEINE		
US 5661092 A	26-08-1997	US	5962079 A	05-10-1999